

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg
Filmtabletten
Maprotilin-neuraxpharm 50 mg
Filmtabletten
Maprotilin-neuraxpharm 75 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Maprotilinhydrochlorid

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg

1 Filmtablette enthält 25 mg Maprotilinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Maprotilin-neuraxpharm 50 mg

1 Filmtablette enthält 50 mg Maprotilinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Gelborange S (E 110), Ponceau 4 R (E 124)

Maprotilin-neuraxpharm 75 mg

1 Filmtablette enthält 75 mg Maprotilinhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Ponceau 4 R (E 124)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg

Hellbraune, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Maprotilin-neuraxpharm 50 mg

Orange-farbene, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Maprotilin-neuraxpharm 75 mg

Rote, runde Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen

Maprotilin-neuraxpharm wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung und Dauer der Anwendung müssen der individuellen Reaktionslage, dem Anwendungsgebiet und der Schwere der Erkrankung angepasst werden. Während der Behandlung mit Maprotilin-neuraxpharm sind die Patienten ärztlich zu überwachen.

Es gilt, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass auf der

anderen Seite aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Die einleitende Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Behandlung durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Während die beruhigende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1 - 3 Wochen zu erwarten. Zur ambulanten Behandlung depressiver Erkrankungen wird eine Anfangsdosis von 25 - 75 mg Maprotilinhydrochlorid/Tag empfohlen. Die Tagesdosis kann auch als abendliche Einmaldosis verabreicht werden.

Die Dosis kann, abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit, nach 2 Wochen um 25 mg Maprotilinhydrochlorid/Tag schrittweise erhöht und auf bis zu 150 mg Maprotilinhydrochlorid/Tag bis zum Wirkungseintritt gesteigert werden.

Die maximale Tagesdosis bei ambulanten Patienten beträgt 150 mg Maprotilinhydrochlorid, bei stationären Patienten 225 mg Maprotilinhydrochlorid.

Nach der Rückbildung des depressiven Syndroms ist die Dosis schrittweise auf eine tägliche Erhaltungsdosis von 25 - 50 mg Maprotilinhydrochlorid zu verringern.

Hinweis:

Ältere Patienten benötigen oft eine deutlich geringere Dosis und zeigen schon häufig bei der Hälfte der üblichen Tagesdosis einen zufriedenstellenden Behandlungseffekt.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser).

Die mittlere Gesamtdauer einer Behandlungsperiode bis zum Nachlassen der Krankheitserscheinungen beträgt im Allgemeinen mindestens 4 - 6 Wochen.

Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer verringerten (ambulanten) Dosis für 4 - 6 Monate weitergeführt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Maprotilin-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder tri- und tetrazyklische Antidepressiva oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Gelborange S (E 110) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg enthalten).
- Überempfindlichkeit gegen Ponceau 4 R (E 124) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg und Maprotilin-neuraxpharm 75 mg enthalten).
- akuten Vergiftungen mit Alkohol oder mit Schlafmitteln, Psychopharmaka und Opioiden (siehe Abschnitt 4.5. „Wechsel-

wirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

- akuten Delirien und Manien.
- unbehandeltem erhöhtem Augeninnendruck (Engwinkelglaukom).
- akutem Harnverhalten.
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.
- medikamentös ungenügend kontrollierter Epilepsie.
- Prostatahypertrophie mit Restharnbildung.
- Pylorusstenose.
- paralytischem Ileus.
- schwerwiegenden unbehandelten Störungen der Blutdruckregulation.
- akuter Phase eines Herzinfarktes.
- bestehenden Erregungsleitungsstörungen des Herzens.
- bestehender oder weniger als 2 Wochen zurückliegender Therapie mit MAO-Hemmstoffen (siehe Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Maprotilin-neuraxpharm auszuschließen, da keine ausreichenden Erfahrungen bei der Behandlung depressiver Erkrankungen in diesen Altersstufen vorliegen.

Maprotilin geht in die Muttermilch über, daher darf Maprotilin-neuraxpharm in der Stillzeit nicht angewendet werden. Ist eine Behandlung unvermeidbar, muss abgestellt werden (siehe auch Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maprotilin-neuraxpharm darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden bei

- Leber- und Nierenfunktionsstörungen.
- Prostatahypertrophie ohne Restharnbildung.
- Störungen der Blutbildung.
- Epilepsie und erhöhter Krampfbereitschaft des Gehirns (z. B. bei Hirnschäden verschiedenster Ursache, Alkoholkrankheit).
- bestehender Herz-Kreislauf-Schwäche.
- Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus.

Folgende Überwachungsmaßnahmen sind bei bestimmten Risikogruppen zu beachten

Herz-Kreislauf-System:

Bei herzkranken und älteren Patienten sind insbesondere während einer hochdosierten Langzeittherapie mit Maprotilin-neuraxpharm eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion und EKG-Kontrollen durchzuführen.

Patienten mit Neigung zu orthostatischer Hypotonie bedürfen einer regelmäßigen Blutdruckkontrolle.

Zentrales Nervensystem:

In seltenen Fällen wurde berichtet, dass es bei Patienten ohne Krampfanfälle in der Anamnese unter therapeutischen Dosen von Maprotilin zu solchen Anfällen kam. In einigen Fällen spielen auch noch andere Faktoren eine Rolle, z. B. die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen. Das Risiko von Krampfanfällen kann erhöht sein bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenothiazinen (siehe Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“), bei abruptem Absetzen von Benzodiazepinen oder wenn die empfohlene Dosierung von Maprotilin-neuraxpharm innerhalb kurzer Zeit überschritten wird.

Obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen ist, kann das Anfallsrisiko gesenkt werden, wenn die Therapie mit niedriger Dosierung begonnen wird, die anfängliche Dosierung während zwei Wochen beibehalten und dann allmählich durch geringe Dosissteigerungen erhöht wird, die niedrigste wirksame Erhaltungsdosis verabreicht wird, die gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten, die die Krampfschwelle herabsetzen (d. h. Phenothiazine), vermieden oder die Behandlung vorsichtig umgestellt wird oder die rasche Beendigung einer Behandlung mit Benzodiazepinen vermieden wird.

Die Aktivierung einer Psychose ist gelegentlich bei schizophrenen Patienten beobachtet worden; diese Möglichkeit ist auch bei der Anwendung von Maprotilin-neuraxpharm in Betracht zu ziehen. Ebenso wurden hypomanische oder manische Episoden bei Patienten mit zyklisch affektiven Störungen beobachtet, die während der depressiven Phase mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt wurden. In solchen Fällen kann eine Dosisreduktion von Maprotilin-neuraxpharm oder ein Absetzen des Präparates erforderlich sein.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hat-

ten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Bei schweren Depressionen besteht immer Suizidgefahr, die solange anhalten kann, bis eine signifikante Besserung eintritt. Es liegen Berichte vor, wonach Antidepressiva in seltenen Fällen die Suizidneigung verstärken können. Die Ergebnisse einer Studie, bei der Maprotilin als prophylaktische Behandlung gegen unipolare Depressionen verabreicht wurde, weisen auf eine Zunahme suizidalen Verhaltens in der behandelten Gruppe hin.

Was die Gefahr einer tödlichen Überdosierung betrifft, wurde Maprotilin als vergleichbar mit anderen Antidepressiva beurteilt. Die Patienten sind während der gesamten Dauer der Behandlung sorgfältig zu überwachen.

Trizyklische Antidepressiva können bei disponierten und bei älteren Patienten pharmakogene (delirante) Psychosen hervorrufen, die besonders nachts auftreten, jedoch einige Tage nach dem Absetzen des Medikaments ohne Behandlung abklingen.

Sonstiges:

Ein abruptes Absetzen von Maprotilin-neuraxpharm oder eine abrupte Dosisreduktion sollte vermieden werden, da es zu unerwünschten Wirkungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8. „Nebenwirkungen“).

Eine gleichzeitige Elektrokampftherapie sollte nur unter sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden.

Während einer Langzeitbehandlung empfiehlt sich eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion.

Die Glucosetoleranz bzw. die Blutzuckerwerte können sich unter Antidepressiva-Therapie verändern, so dass bei Diabetikern häufigere Blutzuckerkontrollen nötig werden können.

Bei Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf erhöhten intraokulären Druck, chronische schwere Obstipation oder Harnretention, besonders bei Prostata-

hypertrophie, ist Maprotilin-neuraxpharm mit Vorsicht anzuwenden.

Trizyklische Antidepressiva können, besonders bei älteren und bei hospitalisierten Patienten, zu paralytischem Ileus führen. Bei Obstipation sollten daher entsprechende Maßnahmen getroffen werden.

Bei Langzeitbehandlung mit trizyklischen Antidepressiva wurde ein gehäuftes Auftreten von Zahnkaries beobachtet. Bei längerer Anwendung sind daher regelmäßige zahnärztliche Kontrollen ratsam.

Die mit den anticholinergen Eigenschaften trizyklischer Antidepressiva zusammenhängende Verminderung des Tränenflusses und die relative Akkumulation mukoider Sekrete können bei Kontaktlinsenträgern zu einer Schädigung des Hornhautepithels führen.

Vor einer Narkose oder Lokalanästhesie ist der Anästhesist über die Therapie mit Maprotilin-neuraxpharm zu informieren. Es ist sicherer, die Therapie fortzusetzen, als durch Absetzen des Medikaments vor einem chirurgischen Eingriff die Risiken eines plötzlichen Behandlungsabbruchs einzugehen.

Warnhinweise

Gelborange S (E 110) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg enthalten) und Ponceau 4 R (E 124) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg und Maprotilin-neuraxpharm 75 mg enthalten) können allergische Reaktionen hervorrufen.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Maprotilin-neuraxpharm nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkungen von Alkohol und die Wirkungen anderer zentraldämpfend wirkender Arzneimittel (z. B. Barbiturate, Benzodiazepine, systemische Anästhetika) können bei gleichzeitiger Anwendung von Maprotilin-neuraxpharm verstärkt werden.

Bei Schilddrüsenüberfunktion sowie bei Patienten, die Schilddrüsenpräparate erhalten, können kardiovaskuläre Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

Durch Maprotilin-neuraxpharm können die Wirkungen anticholinergischer Medikamente (z. B. Phenothiazine, Antiparkinsonika, Atropin, Biperiden, Antihistaminika) auf die Pupille, das zentrale Nervensystem (insbesondere Delir und Sedierung), den Darm und die Blase verstärkt werden.

Die adrenerge Wirkung auf das vegetative Nervensystem durch sympathomimetisch wirkende Arzneimittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Isoprenalin, Ephedrin, Phenylephrin sowie Nasentropfen und vasokonstringierende Zusätze bei Lokalanästhetika) kann durch die gleichzeitige Gabe von Maprotilin erheblich verstärkt werden. Die Überwachung von Blutdruck

und Herzrhythmus sowie eine sorgfältige Dosisanpassung ist daher erforderlich.

MAO-Hemmer sollen in jedem Fall mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit Maprotilin-neuraxpharm abgesetzt werden. Andernfalls muss mit schweren Nebenwirkungen wie Erregung, Tremor, Delir, Koma, Hyperpyrexie, Krampfanfällen und starken Blutdruckschwankungen gerechnet werden. Dies gilt auch für die Verabreichung eines MAO-Hemmers nach vorausgehender Behandlung mit Maprotilin-neuraxpharm.

Bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antidepressiva, wie z. B. Fluvoxamin oder Fluoxetin (sogenannte selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmstoffe) können die Plasmakonzentrationen von Maprotilin stark ansteigen und zu entsprechenden Nebenwirkungen führen. Wegen der sehr langsamen Ausscheidung dieser Stoffe (lange Halbwertszeit) kann der Effekt entsprechend lange andauern.

Es kann zu einer Wirkungsabschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung vom Typ des Guanethidin, Bethanidin, Clonidin, Reserpin und Alpha-Methyl dopa kommen. Bei mit Clonidin behandelten Patienten besteht die Gefahr einer Rebound-Hypertension.

Bei gleichzeitiger Behandlung einer Hypertonie sollten daher Antihypertensiva eines anderen Wirkungstyps (z. B. Diuretika, Vasodilatoren oder β -Blocker, die nicht einer ausgeprägten Biotransformation unterliegen) verwendet werden.

Maprotilin kann die Wirksamkeit von Antiarrhythmika besonders vom Typ Ia (z. B. Chinidin) und Typ III (z. B. Amiodaron) verstärken. Maprotilin sollte nicht mit Antiarrhythmika vom Chinidintyp kombiniert werden. Maprotilin kann das QTc-Intervall im EKG verlängern. Daher sollte es nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls das QTc-Intervall verlängern können, angewendet werden, da dadurch das Risiko einer Arrhythmie erhöht werden kann.

Bei einer Kombination mit Neuroleptika kann es zur Erhöhung der Blutspiegel tri- und tetrazyklischer Antidepressiva wie Maprotilin kommen. Dies kann zu einer Erniedrigung der Krampfschwelle und zum Auftreten von epileptischen Anfällen führen. Bei einer Kombination mit Thioridazin können schwere Herzrhythmusstörungen auftreten.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phentiazin-haltigen Mitteln sowie bei abrupter Dosisverringerung von Benzodiazepinen muss mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Krampfanfällen gerechnet werden. In solchen Fällen ist die Bestimmung der Plasmakonzentrationen indiziert sowie gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Bei einer zugleich bestehenden Behandlung mit Cimetidin kann der Blutspiegel von Maprotilin erhöht werden.

Methylphenidat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und einer verstärkten Wirkung von Maprotilin führen.

Medikamente, die das hepatische Monooxigenasesystem aktivieren (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Carbamazepin, orale Kontrazeptiva) können den Abbau von Maprotilin beschleunigen und damit seine Wirksamkeit vermindern. Die Dosierung ist gegebenenfalls anzupassen.

Gleichzeitige Gabe von Maprotilin und Phenytoin bzw. Carbamazepin kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der Antikonvulsiva und zu entsprechenden Nebenwirkungen führen. Die Anpassung der Dosis dieser Arzneimittel kann in solchen Fällen nötig werden.

Maprotilin kann die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ verstärken, indem es ihren Metabolismus in der Leber hemmt. Der Prothrombingerhalt im Plasma muss daher sorgfältig überwacht werden, gegebenenfalls ist die Dosis des gerinnungshemmenden Medikaments zu vermindern.

Bei gleichzeitiger Gabe von oralen Sulfonylharnstoffen oder von Insulin kann deren blutzuckersenkende Wirkung verstärkt werden. Bei Diabetikern ist daher zu Beginn und bei Beendigung der Therapie mit Maprotilin der Blutzuckerspiegel zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen unzureichende Erfahrungen mit einer Anwendung von Maprotilin am Menschen während der Schwangerschaft vor. Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Vereinzelt Fälle, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Maprotilin und unerwünschten Wirkungen auf den menschlichen Fetus hindeuten, sind berichtet worden. Die Anwendung von Maprotilin während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken für den Fetus eindeutig überwiegt.

Da es bei Neugeborenen, deren Mütter bis zur Geburt Maprotilin einnehmen, möglicherweise zu Symptomen wie Dyspnoe, Lethargie, Reizbarkeit, Tachykardie, Hypotonie, Krämpfe, Zittern und Hypothermie während der ersten Stunden oder Tage kommen kann, sollte - sofern es der klinische Zustand erlaubt - erwogen werden, Maprotilin mindestens 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin abzusetzen.

Stillzeit

Maprotilin geht in die Muttermilch über, deshalb muss bei einer erforderlichen Behandlung mit Maprotilin in der Stillzeit abgestellt werden.

Maprotilin reichert sich in der Muttermilch an, so dass das Konzentrationsverhältnis Muttermilch/Vollblut, über 5 Tage gemessen, das 1,3- bis 1,5-fache der Serumkonzentrationen beträgt. Nach Einmalgabe von 100 mg per os wurde nach 8 Stunden ein

Wert von 105 μ g/ml unveränderter Substanz in der Milch gemessen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (z. B. verschwommenes Sehen, Schläfrigkeit und andere ZNS-Symptome) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie auch im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen (Schmerzmittel, Schlafmittel, Psychopharmaka, Alkohol).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Unerwünschte Reaktionen auf Maprotilin stehen nicht immer in Korrelation mit den Plasmaspiegeln des Medikaments oder der Dosierung. Die Abgrenzung bestimmter unerwünschter Wirkungen von den Symptomen einer Depression, z. B. Müdigkeit, Schlafstörungen, Unruhe, Angst, Obstipation und Mundtrockenheit, ist oftmals schwierig.

Da bei älteren Patienten die Fähigkeit zur Metabolisierung von Medikamenten unter Umständen vermindert ist, können Nebenwirkungen einer Therapie mit Maprotilin bei dieser Patientengruppe verstärkt auftreten.

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr selten:	Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Sehr selten:	Gynäkomastie, Galaktorrhö, Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig:	Gewichtszunahme
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig:	Vor allem zu Beginn der Behandlung: Schläfrigkeit, Müdigkeit, Unruhe- und Erregungszustände

Häufig:	Aggressivität, Alpträume, Angst, Appetitsteigerung, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Hypomanie, Manie, Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen, Verstärkung der depressiven Krankheitszeichen, Tagessedation, sexuelle Störungen (Libido- und Potenzstörungen)
Gelegentlich:	Delir, Halluzinationen (besonders bei geriatrischen Patienten), Nervosität, Verwirrheitszustände
Sehr selten:	Aktivierung psychotischer Symptome, Depersonalisation
Nicht bekannt:	Suizidale Gedanken, suizidales Verhalten. Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit Maprotilin oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Vor allem zu Beginn der Behandlung: Benommenheit, Kopfschmerzen, leichter Tremor, Myoklonien, Schwindelgefühl
Häufig:	Dysarthrie, Parästhesien (Taubheitsgefühl, Prickeln), Muskelschwäche
Gelegentlich:	Akathisie, Ataxie, zerebrale Krampfanfälle (bei höherer Dosierung steigt die Gefahr der Auslösung von zerebralen Krampfanfällen)
Sehr selten:	Dyskinesien, EEG-Veränderungen, Koordinationsstörungen
Augenerkrankungen	
Sehr häufig:	Vor allem zu Beginn der Behandlung: verschwommenes Sehen (Akkommodationsstörungen)
Gelegentlich:	plötzliche Glaukomanfälle
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten:	Tinnitus

Herzerkrankungen	
Häufig:	Sinustachykardie, Palpitationen, EKG-Veränderungen (T- und ST-Veränderungen), Ohnmacht (Synkopen), orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	Arrhythmien, Blutdruck-erhöhung, Erregungsleitungsstörungen (QRS-Verbreiterung, Schenkelblock, PQ-Veränderung)
Selten:	Blutdrucksenkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten:	Gefühl der verstopften Nase, allergische Alveolitis mit oder ohne Eosinophilie, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Vor allem zu Beginn der Behandlung: Mundtrockenheit, Obstipation
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden (Verdauungsstörungen)
Gelegentlich:	Diarrhö
Sehr selten:	Geschmacksstörungen, Stomatitis, Zahnkaries
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Erhöhte Leberfunktionswerte (Transaminasen, alkalische Phosphatase)
Sehr selten:	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Allergische Hauterscheinungen (Exanthem, Urtikaria), manchmal von Fieber begleitet, Photosensibilität, Petechien, vermehrtes Schwitzen
Gelegentlich:	Ödeme (lokal oder generalisiert)
Sehr selten:	Dermale Vaskulitis, Erythema multiforme, Haarausfall bis hin zum Haarverlust, Juckreiz, Purpura
Erkrankung der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Vor allem zu Beginn der Behandlung: Miktionsstörungen (erschwertes Wasserlassen, Harnverhaltung)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Hitzewallungen
Gelegentlich:	Arzneimittelfieber

Besondere Hinweise

Ein plötzliches Absetzen einer längerfristigen hochdosierten Behandlung mit Maprotilin sollte vermieden werden, da hier mit Absetzsymptomen wie Kopfschmerzen,

Übelkeit, Erbrechen, Schlafstörungen, Angst, Delir, Halluzinationen, Hypomanie und Manie, Bauchschmerzen, Diarrhö, Nervosität, Verschlimmerung der zugrundeliegenden Depression oder erneutes Auftreten der depressiven Verstimmung zu rechnen ist.

Bei herzkranken und älteren Patienten sind, insbesondere während einer hochdosierten Langzeittherapie mit Maprotilin, eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion und EKG-Kontrollen durchzuführen.

Patienten mit Neigung zu orthostatischer Hypotonie bedürfen einer regelmäßigen Blutdruckkontrolle.

Bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion können unerwünschte Wirkungen von Maprotilin auf das Herz und Gefäßsystem verstärkt werden (siehe auch Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

In seltenen Fällen können aufgrund von Störungen der Blutzellreifung (Leukopenie, Agranulozytose) grippeähnliche Erscheinungen wie Fieber, Zahnfleisch- bzw. Mundschleimhautentzündung und Halsschmerzen auftreten. Daher sind besonders in den ersten Therapiemonaten regelmäßige Blutbilduntersuchungen und eine Überwachung auf Symptome wie Fieber und Halsschmerzen angezeigt. Diese Maßnahmen empfehlen sich auch bei Langzeitbehandlung.

Krampfanfälle wurden unter Behandlung mit Maprotilin bei Patienten mit und ohne Epilepsie in der Anamnese beobachtet. Daher ist bei erhöhter Krampfbereitschaft (Epilepsie, hirnorganische Veränderungen), besonders unter höherer Dosierung von Maprotilin, die gleichzeitige Verabreichung von Antikonvulsiva in Erwägung zu ziehen.

Sehr selten wurden unter der Anwendung von Maprotilin Hypoglykämie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus, Bronchialbeschwerden sowie visuelle Perseveration beobachtet.

Gelborange S (E 110) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg enthalten) und Ponceau 4 R (E 124) (in Maprotilin-neuraxpharm 50 mg und Maprotilin-neuraxpharm 75 mg enthalten) können allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Maprotilin-neuraxpharm kann gefährliche Vergiftungserscheinungen hervorrufen, wenn es in zu großen Mengen angewendet wird. Kinder und Kleinkinder sind dabei besonders gefährdet. Eine intensivmedizinische Behandlung ist so schnell wie möglich einzuleiten!

Symptome der Intoxikation

Als zum Teil lebensbedrohliche Vergiftungserscheinungen können folgende Symptome auftreten:

Zentrales Nervensystem:

Verwirrung, Erregungszustände (Unruhe, Agitation), Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen bis hin zur Bewusstlosigkeit (Schläfrigkeit, Stupor, Koma), Ataxie, Muskelstarre, Choreoathetose, gesteigerte Reflexe.

Kardiovaskuläres System:

Hypotonie, Schock, Tachykardie, Arrhythmien, Reizleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, in sehr seltenen Fällen Herzstillstand.

Ferner können auftreten:

Atemdepression bis zum Atemstillstand, Zyanose, Oligurie, Anurie, Erbrechen, Fieber, Schwitzen, Mydriasis.

Die Symptome treten im Allgemeinen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme auf und erreichen nach 24 Stunden einen maximalen Schweregrad. Aufgrund der verzögerten Resorption (anticholinerg Effekt), der langen Halbwertszeit und der Rückresorption durch den enterohepatischen Kreislauf bleibt die Gefahr für den Patienten unter Umständen 4 bis 6 Tage lang bestehen.

Ärztliche Maßnahmen bei Überdosierung

Die symptomatische Behandlung erfolgt unter Einsatz moderner Methoden der Intensivmedizin mit Überwachung der Herzfunktion, der Blutgase und der Elektrolyte. Zu den möglicherweise erforderlichen Notfallmaßnahmen zählen antikonvulsive Behandlung, künstliche Beatmung und Reanimation.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung ist im Wesentlichen symptomatisch und unterstützend. Patienten, die möglicherweise eine Überdosis Maprotilin eingenommen haben (besonders Kinder), sollten für mindestens 72 Stunden streng überwacht werden.

Nach oraler Einnahme ist der Magen so schnell wie möglich durch Magenspülung oder, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, durch induziertes Erbrechen zu entleeren. Bei bewusstlosen Patienten sollte kein Erbrechen ausgelöst und ein Freihalten der Atemwege mittels Tubus vor Beginn der Magenspülung sichergestellt werden. Diese Maßnahmen werden empfohlen bis zu 12 Stunden oder auch länger nach Einnahme der Überdosis, denn der anticholinerge Effekt von Maprotilin kann die Magenentleerung verzögern. Durch Verabreichung von Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffs vermindert werden.

Hämodialyse und Hämo-perfusion sind nur innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme in den Körper indiziert und auch dann von unsicherem Wert wegen des hohen Verteilungsvolumens und der niedrigen Plasmakonzentration von Maprotilin. Alkalisierung des Plasmas mit Natriumhydrogencarbonat bzw. Natriumlactat hat sich auch in der Behandlung der kardialen Komplikationen gut bewährt.

Physostigmin kann verschiedene zentrale Vergiftungssymptome (Delir, Koma, Myoklonus, extrapyramidale Symptome) schnell und sicher durchbrechen. Auch bei Vergiftungen mit tachykarden Rhythmusstörungen, die häufig mit ventrikulären Extrasystolen und/oder Erregungsleitungsstörungen (Schenkelblock, QRS-Verbreiterung, AV-Block) auftreten, eignet sich Physostigmin.

Unter intensivmedizinischer Überwachung (EKG-Kontrolle) werden 2 bis maximal 8 mg Physostigmin/Stunde infundiert. Leitsymptome sind die Herzfrequenz und der QRS-Komplex. Vorsicht bei Hypotonie.

Bei Überdosierung mit Physostigmin (Eliminationshalbwertszeit 20 - 40 Minuten) ist Atropin das Mittel der Wahl. 0,5 mg Atropin antagonisieren etwa 1 mg Physostigmin. Physostigmin kann zu schwerer Bradykardie, Asystolie und Krampfanfällen führen.

Eine klinisch-toxikologische Untersuchung von Blut bzw. Plasma und Urin wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Tetrazyklische Antidepressiva

ATC-Code: N06AA21

Maprotilin ist eine tetrazyklische Verbindung, die strukturell eine enge Verwandtschaft zu den trizyklischen Antidepressiva aufweist.

Maprotilin bewirkt eine Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in die präsynaptischen Speicher und erhöht dadurch die Konzentration des an der Synapse verfügbaren Neurotransmitters. Daraus resultiert nach der Katecholaminhypothese der Depression die antidepressive Wirkung der Substanz. Maprotilin hat keinen Einfluss auf die Wiederaufnahme von Serotonin und Dopamin.

Maprotilin besitzt eine geringere anticholinerge Wirkung als die trizyklischen Antidepressiva. Maprotilin weist außerdem eine α_1 -antagonistische Wirkung auf und blockiert die Histamin- H_1 -Rezeptoren. Diese Eigenschaften sind wahrscheinlich für die Sedation und Blutdrucksenkung verantwortlich.

Es wird angenommen, dass bei Langzeitbehandlung auch Veränderungen des neuroendokrinen Systems (Wachstumshormon, Melatonin, endorphinerges System) und/oder bestimmte Neurotransmitter (Noradrenalin, Serotonin, GABA) am Wir-

kungsmechanismus von Maprotilin beteiligt sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Maximale Plasmaspiegel betragen nach Einnahme einer oralen Dosis von 50 mg 52,6 - 92,4 nmol/l (16,5 - 29 ng/ml) und werden nach 9 bis 16 Stunden erreicht.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt nach oraler Applikation durchschnittlich 40 h (20 - 58 h). Die „therapeutischen“ Plasmaspiegel lassen sich schwer definieren, da sehr große interindividuelle Unterschiede nach Verabreichung gleicher Dosen beobachtet wurden.

Nach wiederholter oraler Verabreichung von täglich 150 mg Maprotilin werden Gleichgewichtskonzentrationen im Blut von 320 - 1270 nmol/l (100 - 400 ng/ml) erreicht.

Die Steady-state-Konzentration wird durchschnittlich innerhalb von 2 Wochen erreicht, unabhängig davon, ob die Gesamtdosis als Einzeldosis oder Mehrfachdosis verabreicht wird. Zwischen dem Plasmaspiegel im Steady-state und dem Auftreten sowie der Schwere der unerwünschten Wirkungen besteht keine enge Korrelation. Der klinische Behandlungseffekt zeigt keine lineare Beziehung mit dem Plasmaspiegel. Das Verteilungsvolumen wurde mit 22,6 l/kg Körpergewicht bestimmt, was eine hohe Gewebeanreicherung anzeigt. Für Maprotilin beträgt das Verteilungsverhältnis zwischen Blut und Plasma 1,7.

Die Plasmaproteinbindung von Maprotilin wurde mit 88 % bestimmt, wobei keine Sättigung der Proteinbindungskapazität auch in höheren Dosen eintritt. Ein Alterseinfluss auf die Proteinbindung besteht nicht.

Im Liquor cerebrospinalis wurden nach einmaliger bzw. kurzfristiger Gabe 2 - 13 % der Serumkonzentrationen mit linearer Beziehung gefunden.

Metabolisierung

Der Hauptmetabolisierungsweg geht über das Desmethylderivat, woran sich hydroxylierende und oxidative Prozesse anschließen. Als aktive Metaboliten scheinen sowohl Desmethylmaprotilin als auch Maprotilin-N-oxid ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie die Muttersubstanz zu besitzen.

Maprotilin wird weitgehend metabolisiert; lediglich 2 - 4 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Elimination

Bei Versuchspersonen wurden nach i.v. Injektion 30 % der Dosis mit den Fäzes und 57 % mit dem Urin innerhalb von 21 Tagen ausgeschieden. Mehr als 90 % liegen in Form von Metaboliten vor, davon 75 % als Glukuronide.

Die mittlere systemische Clearance beträgt 510 - 570 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Bei gleicher Dosierung liegen die Gleichgewichtskonzentrationen bei älteren Patienten (über 60 Jahre) höher als bei jüngeren

Patienten; die apparente Eliminationshalbwertszeit ist verlängert, daher ist die Dosierung ggf. anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 24 - 37 ml/min) ist die Halbwertszeit und die renale Ausscheidung von Maprotilin kaum beeinträchtigt, normale Leberfunktion vorausgesetzt. Die renale Ausscheidung der Metaboliten ist vermindert, was jedoch durch eine vermehrte Elimination über die Galle kompensiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität erhielten Ratten über 78 Wochen 10 - 30 mg Maprotilin/kg Körpergewicht/Tag. In der Tiergruppe mit höheren Dosen zeigte sich eine reversible Leberverfettung. In Untersuchungen am Hund (1 Jahr, 1 - 20 mg Maprotilin/kg Körpergewicht/Tag) zeigten sich keine toxischen Effekte.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential

Maprotilin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige In-vivo-Untersuchungen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Embryotoxizität wurden an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Außer einer leichten Verringerung der Fetengewichte bei einer Tagesdosis von 30 mg Maprotilin/kg traten weder embryotoxische noch teratogene Wirkungen auf.

Die Verabreichung von bis zu 30 mg Maprotilin/kg/Tag im Futter hatte bei Ratten keine negativen Auswirkungen auf die Konzeption, die Embryonal- und Fetalentwicklung, den Geburtsvorgang und die Lebensfähigkeit der Neugeborenen. Bei oraler Gabe von bis zu 30 mg Maprotilin/kg/Tag während der Fetalentwicklung und der Laktation konnte keine Beeinträchtigung der Muttertiere oder der Jungen festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Cellulosepulver
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hypromellose
Saccharin-Natrium
Povidon (K 25)
Talkum
Titandioxid (E 171)

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg zusätzlich:

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

Maprotilin-neuraxpharm 50 mg zusätzlich:

Gelborange S (E 110)
Ponceau 4 R (E 124)

Maprotilin-neuraxpharm 75 mg zusätzlich:

Ponceau 4 R (E 124)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-Folie und Aluminiumfolie
Originalpackungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Filmtabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg:
22725.00.00
Maprotilin-neuraxpharm 50 mg:
10368.00.00
Maprotilin-neuraxpharm 75 mg:
10368.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Maprotilin-neuraxpharm 25 mg:
27.04.1990 / 01.10.2004
Maprotilin-neuraxpharm 50 mg:
16.06.1989 / 01.10.2004
Maprotilin-neuraxpharm 75 mg:
16.06.1989 / 01.10.2004

10. STAND DER INFORMATION

10/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig